

# Farmacologie van cannabis

Henk van Wilgenburg

## Inleiding

De belangstelling voor cannabis bestaat al heel lang. Als leverancier voor textielvezels kennen we de hennepplant al vanaf de bronstijd. In het oude China gebruikte men de zaden als mild purgerend middel. Sinds de middeleeuwen wordt in Europa, in diverse beschrijvingen over geneeskrachtige kruiden, cannabis genoemd. Tot en met 1958 kwam cannabis officieel voor als geneesmiddel in de Nederlandse farmacopee onder de naam *Extractum Cannabis indicae*. De cannabisproducten werden toegepast bij de behandeling van krampen en toevallen, bij astma, bij slaapstoornissen en pijnlijke aandoeningen zoals migraine en menstruatiestoornissen. Gaandeweg de laatste eeuw raakte cannabis als geneesmiddel uit de gratie, vooral doordat voor de verschillende indicatiegebieden effectieve en betrouwbaardere middelen beschikbaar kwamen. In Midden- en West-Azië, waar de hennepplant van nature veel hogere concentraties actieve stoffen bevatten, kent men cannabisproducten al van oudsher als genotsmiddel.

Als genotsmiddel is cannabis vanaf de jaren zestig in West-Europa en Amerika weer populair. Bekende cannabisproducten zijn marihuana (weed, hennep, nederwiet), verkregen door de bladeren en de vrouwelijke bloeiwijzen te drogen en te verpulveren, en hasjiesj, een harsachtige substantie gewonnen uit de toppen van de vrouwelijke plant. Een ander product is hasjolie, een vloeibaar extract van cannabisshars.

## Cannaboïden

In de jaren dertig werd uit de hennepplant (*Cannabis sativa*) stoffen met een typische chemische structuur geïsoleerd, die cannaboïden werden genoemd. Het heeft tot

1964 geduurd voordat de structuur van 9-tetrahydrocannabinol (9-THC), de stof die voornamelijk verantwoordelijk is voor de farmacologische effecten van cannabis, werd opgehelderd. Tegenwoordig worden tot de cannaboïden alle stoffen gerekend die zich binden met de cannaboidreceptor. Hieronder worden ook lichaamseigen stoffen, de endocannaboïden, gerekend. In het totaal zijn 66 cannaboïden uit cannabis geïsoleerd. Ter onderscheiding van de endocannaboïden spreken we hier van fytocannaboïden. Deze worden onderverdeeld in diverse subklassen met onder andere tetrahydrocannabinol (waartoe 9-THC behoort), cannabinol, cannabidiol, cannabiodiol en cannabitriol. De fytocannaboïden komen in de gehele plant voor, zowel in de mannelijke als in de vrouwelijke plant. Het is echter in de bloeitoppen van de vrouwelijke plant waar hoge concentraties van 9-THC en de andere stoffen worden aangetroffen.

## Endocannaboidensysteem

Tegenwoordig staan cannaboïden volop in de wetenschappelijke belangstelling. In 1990 werd een cannaboidreceptor aangetoond die door 9-THC geactiveerd wordt. Inmiddels zijn hier twee subtypen van gevonden, CB1 en CB2, en mogelijk er is ook nog sprake van een derde subtype. Toen onderzoekers in 1992 een endogene stof vonden die ook de cannaboidreceptor activeert, werd duidelijk dat 9-THC uit cannabis niet zomaar een aspecifieke werking heeft, maar dat 9-THC een farmacologische werking uitoefent op een systeem met een eigen fysiologische rol. Deze stof, arachidonoyl ethanolamide (AEA) werd anandamide genoemd (afgeleid van ananda, wat in het Sanskriet goddelijke gelukzaligheid of verrukking betekent).

In de jaren daarna is nog een aantal ander endocannabïden geïsoleerd. Hoewel de cannabïdreceptoren in het gehele lichaam worden gevonden, bevinden de CB1-receptoren zich voornamelijk in het centrale en perifere zenuwstelsel en de CB2-receptoren daarbuiten. De laatste spelen een rol in het immuunsysteem en worden niet in verband gebracht met de psychotrope werking van cannabis. Van anandamide is aangetoond dat het een rol speelt bij het korte-termijngeheugen. Verder speelt het waarschijnlijk ook een belangrijke rol bij de implantatie van het embryo in de uterus.

### Farmacokinetiek

Bij oraal gebruik wordt 9-THC bijna geheel vanuit het maag-darmkanaal opgenomen. Na de eerste passage door de lever is echter reeds een groot deel omgezet, zodat niet meer dan 2-14% (gem. 7%) de plaats van werking bereikt. Na een eenmalige orale inname wordt de piek van de plasmaconcentratie in het algemeen na één tot twee uur gevonden, al zijn ook tijden van vier tot zes uur waargenomen. Bij roken komt van de geïnhaleerde hoeveelheid THC gemiddeld 10-27% beschikbaar, afhankelijk van de inhalatiediepte. De beschikbaarheid kan bij ervaren rokers oplopen tot 50% en meer.

Door verhitting van cannabis bij het roken, neemt door pyrolyse het gehalte van sommige bestanddelen toe en van andere af. De onderlinge verhouding verandert hierdoor en daarmee het uiteindelijke effect. Een derde deel van de aanwezige THC gaat bij het roken verloren. Piekwaarden worden na inhalatie snel bereikt in zes tot tien minuten. Zo gauw THC in de bloedbaan is opgenomen, wordt 95-99% gebonden aan plasma-eiwitten. De concentratie van het vrije, in plasmawater opgeloste, werkzame deel daalt daardoor snel.

THC wordt vervolgens sterk in het lichaamsvet geabsorbeerd en komt daaruit slechts weer langzaam vrij. Na inname van cannabis is de THC nog lang in het lichaamsvet aanwezig. Afhankelijk van de dosis kan THC nog tot een week na inname in het bloed aangetoond worden. THC wordt in het lichaam gemetaboliseerd in een honderdtal andere producten, die uiteindelijk met de urine en de ontlasting het lichaam verlaten. Bij regelmatig gebruik treedt makkelijk stapeling op van de werkzame stoffen in het lichaam.

### Farmacologische effecten van THC

De effecten die waargenomen en beschreven zijn na inname van THC kunnen als volgt samengevat worden.

1. *Psyche en waarneming.* Vermoeidheid, euforie, verhoogd gevoel van welbehagen, dysforie, angst, onderdrukking van angst, depersonalisatie, verhoogde zintuiglijke gevoeligheid, intensere seksuele ervaringen, hallucinaties, verandering van de tijd-perceptie, verslechtering van psychotische toestand, slaap.
2. *Cognitie en psychomotoriek.* Gefragmenteerd denken, verhoogde creativiteit, verstoord geheugen, onstabiele gang, onduidelijk spreken, verslechtering en soms ook verbetering van de motorische coördinatie.
3. *Zenuwstelsel.* Pijnstilling, spierontspanning, toename van de eetlust, overgeven, anti-emetische effecten, bescherming tegen ischemie en hypoxie.
4. *Lichaamstemperatuur.* Daling van de lichaamstemperatuur.
5. *Hart en vaatstelsel.* Versnelde hartslag, verhoging van het hartminuutvolume, toegenomen zuurstofbehoefte, orthostatische hypotensie, hypertensie in horizontale houding, remming van de bloedplaatjesaggregatie.
6. *Oog.* Rode conjunctiva, verminderde afscheiding traanvocht, afname druk in de oogbol.
7. *Ademhalingssysteem.* Verwijding van de luchtwegen.
8. *Maag-darmkanaal.* Droge mond, afgenomen speekselproductie, verminderde darmactiviteit, vertraagde maagontleding.
9. *Hormonaal systeem.* Beïnvloeding van onder andere testosteron, follikelstimulerend hormoon, prolactine, somatropine en thyroïdstimulerend hormoon, effect op glucosemetabolisme, verminderde bewegelijkheid van het sperma, verstoorde menstruele cyclus, onderdrukte ovulatie.
10. *Immuunsysteem.* Remming van het immuunsysteem, immuunstimulatie, ontstekingsonderdrukking, anti-allergische effecten.
11. *Ontwikkeling foetus.* Ondervoeding, achterblijven in de ontwikkeling, negatieve effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling van het zenuwstelsel en op de cognitieve ontwikkeling.
12. *Genetisch materiaal en kanker.* Anticarcinogeen, remming van de synthese van DNA, RNA en eiwitten.

De bovenbeschreven effecten worden lang niet altijd gezien. Dit is deels afhankelijk van de dosis. Sommige effecten worden pas waargenomen na langdurig cannabisgebruik. Objectieve farmacologische effecten van cannabis die altijd gezien worden, zowel bij onervaren als bij ervaren gebruikers, zijn vaatverwijding in het oogbindvlies, waardoor het oogwit van de gebruiker enigszins roze wordt, en versnelling van de hartslag, die na circa twintig minuten weer afneemt tot normaal. De bloeddruk kan dalen na het consumeren van hoge

doses. THC doet de druk in de oogbol dalen. Bij mensen met een te hoge oogboldruk (glaucoom) kan dit een gunstige werking hebben. Daarnaast treden als lichamelijke verschijnselen op: koude- en warmtegevoelens in armen en benen, droge mond en rode oren.

Direct na inname van cannabis of THC valt de piek van het effect niet altijd samen met de piek van de plasmaconcentratie. De effecten op hart en ogen zijn kort na inhalatie waarneembaar en bereiken een piek binnen enkele minuten. De psychotrope werking komt veel trager op gang, wanneer de plasmaconcentratie alweer aanzienlijk gedaald is.

De effecten op psyche, cognitie en gedrag worden gekarakteriseerd door zowel een stimulerende als remmende werking. De beginfase wordt gekenmerkt door gevoelens van euforie of high zijn. De euforie wordt dikwijls gevolgd door een periode van sedatie en zich suf voelen. De gevoelswaarneming van tijd is veranderd en ook de geluid- en visuele prikkels worden anders en intenser ervaren. Opvallend is een aantal verschijnselen zoals hongergevoel, vooral behoefte aan zoete waren (de zgn. vreetkick), lach- en giechelbuien, die zonder enige aanleiding spontaan optreden (lachkick) en aanvankelijk behoefte om te praten. Tot de subjectieve effecten behoren ook gedachtedissociaties. Illusies en hallucinaties zijn echter zeldzaam.

### Afhankelijkheid en gewenning

Kenmerkend voor lichamelijke afhankelijkheid is dat, wanneer na langdurig gebruik de toediening van een middel wordt gestaakt, onthoudingsverschijnselen optreden. Bij een gecontroleerde studie waarbij vrijwilligers gedurende 21 dagen om de drie tot vier uur een orale dosis THC ontvingen, bleek dat na het staken van de toediening verhoogde irritatie en rusteloosheid de meest prominente symptomen waren. Daarnaast vertoonden sommigen slapeloosheid, anorexia, verhoogde transpiratie en misselijkheid. De verschijnselen konden onderdrukt worden door opnieuw THC toe te dienen. De lichamelijke en psychische afhankelijkheid voor cannabis is gewoonlijk echter mild vergeleken met afhankelijkheid voor opiaten, amfetaminen, alcohol en tabak.

Recente studies maken het aannemelijk dat het endocannabïdensysteem niet alleen bij de afhankelijkheid van THC betrokken is, maar ook een belangrijke rol speelt bij verslaving aan andere middelen, door de aanwezigheid van CB1-receptoren en de afgifte van endocannabïden in het ventrale tegmentale hersengebied. Van de CB1-antagonist rimonabant wordt gesuggereerd dat het werkzaam is tegen nicotineverslaving. Gezocht wordt naar

andere endocannabïdenantagonisten die in de toekomst ingezet kunnen worden tegen drugsverslaving.

In een gecontroleerde studie met vrijwilligers, die gedurende dertig dagen oraal THC toegediend kregen, is aangetoond dat gewenning optreedt voor de meeste effecten. Zo nam na een paar dagen de verhoogde hartfrequentie weer af tot normaal. Om dezelfde psychische effecten te ervaren heeft men een hogere dosis nodig. Anderzijds is er ook wel sprake van een negatieve gewenning, omdat blijkt dat de ervaren gebruiker de gevoelens die door THC opgewekt worden veel eerder signaleert.

### Ongewenste effecten en risico's

Bij hogere doseringen zijn acute paniekreacties waargenomen, die vooral moeten worden toegeschreven aan het veranderde waarnemingsvermogen. Sommige mensen raken in paniek wanneer zij op deze wijze de controle over zichzelf verliezen. Regelmatig blijken mensen ook last te hebben van paranoïde gevoelens. Onder invloed van extreem hoge doses zijn gevallen gerapporteerd van acute toxische psychose, met depersonalisatie en verlies van inzicht. Dit is een kortdurende toestand van voorbijgaande aard. De psychosen zijn niet van de psychopathologie van schizofrenie te onderscheiden en daarom wordt wel verondersteld dat langdurig gebruik blijvend schizofrenie kan veroorzaken. De meningen in de literatuur hierover zijn verdeeld. Wel lopen psychiatrische patiënten grotere risico's dat hun toestand verergert. De beschikbare evidentie lijkt nu echter wel de hypothese te ondersteunen dat cannabis een onafhankelijke risicofactor vormt voor de ontwikkeling van psychose of psychotische symptomen.

THC, zelfs in hoge doses, heeft geen invloed op de ademhaling. Toch komen bij gebruikers die cannabisproducten roken vrij vaak klachten voor die te maken hebben met de luchtwegen (bijv. verkoudheid, keelpijn, neusholteontsteking, hoesten, bronchitis). De rook bevat potentieel kankerverwekkende aromatische verbindingen. Het zijn niet de werkzame cannabisbestanddelen die deze klachten veroorzaken, maar teerachtige stoffen die ontstaan tijdens het verbranden van cannabis. Door cannabis onder verhitting te verdampen met een vaporisator worden deze bezwaren weggenomen.

THC onderdrukt het immuunsysteem via de CB2-receptoren. Dit zou theoretisch een verhoogd risico voor kanker kunnen betekenen, maar in dierexperimentele studies kon dit niet worden aangetoond. Daarentegen wordt in tumoren een toename van CB2-receptoren gezien, wat de mogelijkheid biedt tot de ontwikkeling van nieuwe chemotherapeutica.

Ten aanzien van toxische effecten die geassocieerd worden met langdurig frequent cannabisgebruik, zijn er in de literatuur gegevens beschikbaar over veranderingen in het korte-termijngeheugen, concentratieproblemen en stoornissen bij het uitvoeren van psychomotorische taken (tot lang na het staken van cannabisgebruik), veranderingen met betrekking tot de immuniteit (waardoor de afweer tegen infecties afneemt) en effecten op de longen en de voortplanting. Er zijn aanwijzingen dat het roken van cannabisproducten in de eerste drie maanden van de zwangerschap kan leiden tot een spontane abortus. Fertiliteit, ovulatie en menstruatie kunnen verstoord raken. Pasgeborenen reageren anders op visuele prikkels en vertonen tremoren. Concluderend kan gezegd worden dat met cannabisgebruik met name risicogroepen, zoals zwangere vrouwen en mensen die aanleg hebben voor psychosen, terughoudend moeten zijn.

## Literatuur

- Bifulco, M., Laezza, C., Pisanti, S., & Gazerro, P. (2006). Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumor strategy. *British Journal Pharmacology*, 148, 123-135.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42, 327-360.
- Maldonado, R., Valverde, O., & Berrendero, F. (2006). Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in Neuroscience*, 29, 225-232.
- Semple, D.M., McIntosh, A.M., & Lawrie, S.M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 187-194.
- Tanda, G., & Goldberg, S.R. (2003). Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms - a review of recent preclinical data. *Psychopharmacology*, 169, 115-134.